

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen  
asettama työryhmä

## Nivelreuma

Päivitetty 8.6.2015

Käypä hoito -suositus perustuu systemaattisesti koottuun tutkimustietoon, jonka näytön aste ja luotettavuus arvioidaan alla olevan taulukon mukaan. Suositus on tarkoitettu tukemaan päätöksiä sekä kliinisissä tilanteissa että potilasryhmien hoitoa suunniteltaessa. Paikalliset versiot saattavat tarkentaa esim. sairaanhoitopiirin käytäntöä yksityiskohdissa.

Suositus ja näytönastekatsaukset päivitetään kolmen vuoden välein sähköisinä, päivitystiivistelmät julkaistaan Duodecim-lehdessä.

Suosituksen kirjoittajien sidonnaisuudet näkyvät sähköisessä versiossa.

Kommentit ja kehittämis ehdotukset voidaan lähettää Internetissä [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi) > Anna palautetta tai lähettämällä ne osoitteeseen Käypä hoito, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, PL 713, 00101 Helsinki.

### NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita <sup>1</sup> tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia <sup>2</sup> tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

1 Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

2 Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

*Koko suositus näytönastekatsauksineen ja sähköisine tausta-aineistoineen on saatavissa osoitteessa [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). PDF-versio sisältää suositustekstin, keskeiset taulukot ja kuvat sekä kirjallisuusviitteet typistetyssä muodossa.*

### VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

# Nivelreuma

## Keskeinen sanoma

- Nivelreumaa epäiltäessä potilaasta tehdään viipymättä lähete reumasairauksiin perehtyneeseen moniammatilliseen työryhmään diagnoosin varmistamista ja hoidon aloitusta varten.
- Hoitamattomana tai heikkotehoisilla lääkkeillä hoidettuna nivelreuma on invalidisoiva sairaus, mutta tehokkaalla hoidolla taudin eteneminen pystytään estämään valtaosalla potilaista.
- Tuoreen nivelreuman hoitotavoite on varhainen ja pysyvä remissio, jolloin potilaan toiminta- ja työkyky palautuu ja säilyy.
- Aktiiviseen nivelreumaan aloitetaan yhdistelmähoito: metotreksaatti, sulfasalatsiini ja hydroksiklorokiini sekä pieniannoksinen glukokortikoidi (pääsääntöisesti prednisoni 5–7,5 mg tai vastaava aamuisin vähintään 6 kuukauden ajaksi), jos niille ei ole vasta-aihetta. Monoterapian teho on yhdistelmähoitoa heikompi.
- Metotreksaatti on lääkehoidon perusta. Jos se on vasta-aiheinen, sen asemesta voidaan käyttää leflunomidia tai atsatiopriinia.
- Tulehtuneisiin niveliin annetaan glukokortikoidipistoksia.
- Monilääkehoitoon vastaamatonta tautia hoidetaan biologisilla lääkkeillä.
- Nivelreumaan liittyy suurentunut luunmurtumariski, joten osteoporoosin ehkäiseminen on tärkeää.
- Sydän- ja verisuonitaudin vaaran arvio kuuluu nivelreumapotilaan kokonaisarvioon.
- Ohjauksella pyritään varmistamaan potilaan sitoutuminen pitkäaikaiseen hoitoon. Potilasta kannustetaan liikkumaan ja huolehtimaan lihaskunnostaan.
- Moniammatillinen työryhmä varmistaa remission pysyvyyden esimerkiksi kahteen vuoteen saakka. Sen jälkeen potilaan on suositeltavaa käydä reumasairauksiin perehtyneen lääkärin vastaanotolla vuosittain

## Tavoitteet

- Suosituksen tavoitteena on tehostaa ja yhdenmukaistaa nivelreuman diagnostiikkaa ja hoitoa, jotta potilaan elämänlaatu sekä työ- ja toimintakyky voidaan turvata.

## Kohderyhmät

- Suositus on tarkoitettu terveydenhuollon eri sektoreilla ja tasoilla (esim. perusterveydenhuollossa, työterveyshuollossa ja erikoissairaanhoidossa) tulehduksellisia reumasairauksia kohtaaville ja hoitaville lääkäreille ja muulle henkilökunnalle.

## Epidemiologia

### *Ilmaantuvuus ja esiintyvyys*

- Nivelreuman ilmaantuvuus ja esiintyvyys riippuvat taudin määritelmästä.
- Nivelreuma käynnistyy immunologisena häiriönä, jolloin taudin biomarkkereja, kuten reumafaktoria (RF), vasta-aineita sitrulliinipeptidille (CCP-va) ja monia tulehduksen välittäjäaineita, voidaan todeta veressä jopa vuosia ennen kliinisiä oireita (prekliininen nivelreuma) [1]. Suuri RF, > 100 IU/ml, suurentaa kliiniseen nivelreumaan sairastumisen riskin 26-kertaiseksi taustaväestöön verrattuna [2]. Tupakoivista naisista,



- joilla on suuri reumafaktori, 37 % sairastuu nivelreumaan 10 vuoden seurannassa [2].
- Kliiniset oireet ovat aluksi epäspesifisiä. Varhaisen luokittelemattoman tulehduksellisen artriitin (Early Inflammatory Arthritis, EIA) ilmaantuvuus on eri tutkimuksissa ollut 115–271 tapausta 100 000 aikuista kohden vuodessa [3].
  - Valtaosa epäspesifistä niveltulehduksista on muuta kuin alkavaa nivelreumaa. Joilakuiilla potilailla epäspesifinen artriitti voi rauhoittua itsestäänkin ilman hoitoa, mutta niveltulehduksista kärsivää potilasta ei voi jättää hoitamatta ja seuraamatta. Aloitetulla antireumaattisella hoidolla kehitys nivelreumaksi saattaa estyä [4].
  - On tärkeää havaita ja hoitaa varhain ne tapaukset, joissa niveltulehduspotilaalle on riski kehittyä erosiivinen nivelreuma. Tässä ovat apuna ACR-EULAR:n vuoden 2010 nivelreuman luokittelukriteerit (ks. interaktiivinen taulukko suosituksen verkkoversiosta osoitteessa [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)) [5–7].
  - Nivelreumaksi määritellyn artriitin ilmaantuvuus on Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa eri luokittelukriteerein tehdyissä tutkimuksissa ollut naisilla 48–68 ja miehillä 20–32 tapausta 100 000 aikuista kohden vuodessa [8–10]. Luvut vastaavat Suomessa todettua ilmaantuvuutta: 45:100 000, (59 naisilla ja 30 miehillä) [11]. Kaksi kolmasosaa sairastuneista on Suomessa alle 65-vuotiaita [11].
  - Nivelreuman esiintyvyys on eri poimintakriteerein, eri alueilla ja eri aikoina tehdyissä tutkimuksissa ollut 0,20–0,9 % [8, 10, 12–17]. Maailmanlaajuisesti esiintyvyydeksi on arvioitu 0,24 %, ilman havaittavaa muutosta vuosina 1990–2010. Väestön kasvu ja keski-ikäen nousu ovat lisänneet nivelreuman aiheuttaman haitan määrää [18].
  - Nivelreuma on naisilla 2–3 kertaa yleisempi kuin miehillä. Etenkin ensimmäisen synnytyksen jälkeen nivelreuman puhkeamisen riski on tavallista suurempi: kahden ensimmäisen vuoden aikana ilmaantuvuus on 2,3-kertainen kahteen seuraavaan vuoteen verrattuna [19].

## **Etiologia**

- Nivelreuman puhkeamiseen on vaikutusta sekä perinnöllisillä että ympäristötekijöillä.
- Perintötekijöiden osuuden nivelreuman ilmaantumisessa on arvioitu olevan noin 60 prosenttia ja HLA-antigeenien osuuden 11–37 prosenttia [20]. Paitsi ”shared epitope” (SE) -alleelit, kuten HLA-DRB1\*01 ja DRB1\*04, myös alleelit HLA-DRB1\*13 ja DRB1\*15 ovat liittyneet nivelreuma-alttiuteen. Sitrulliniipeptidivasta-aine (CCP-va) -positiivisten ja negatiivisten nivelreumapotilaiden välillä on eroavuuksia HLA- ja non-HLA-geenien esiintymisessä [20].
- Identtinen kaksonen sairastuu 12–15 %:n todennäköisyydellä nivelreumaan, jos toisella kaksosella on tauti, kun todennäköisyys ei-identtisellä kaksosella on 3–4 % [21, 22]. SE-positiivisilla identtisillä kaksosilla nivelreuman konkordanssi on 3,7 kertaa suurempi kuin negatiivisilla pareilla ja SE-homotsygooteilla konkordanssi on 5-kertainen. CCP-va-positiiviset nivelreumaa sairastavat kaksoset ovat useammin SE-positiivisia kuin CCP-va-positiiviset, jotka eivät sairastava nivelreumaa. Geneettisillä tekijöillä (etenkin SE:llä) on siten suhteellisen suuri merkitys siinä, kehittykö CCP-va-positiiviselle henkilölle nivelreuma [23].
- Geneettisellä alttiudella ja ympäristötekijöillä on yhteisvaikutusta. Henkilöillä, joilla on SE-epitoppi, tupakansavun aineosat edistävät sitrullinoituneiden valkuaisten ilmaantumista ja suurentavat riskiä sairastua CCP-va-positiiviseen nivelreumaan [24–26]. Tupakka on toistaiseksi ainut varma nivelreuman riskitekijä, johon voidaan vaikuttaa.

## **Kuolleisuus**

- Nivelreumaa sairastavien elinaika on ollut lyhyempi kuin muun väestön [27–30]. Tämä on yhteydessä sairauden vaikeuden mittareihin sekä reumafaktoriin ja CCP-vasta-aineisiin [31, 32]. Varhainen tehokas hoito, metotreksaatti ja biologiset lääkkeet liittyvät pienempään kuolleisuuteen [32–35]. Eri biologisten lääkkeiden välillä ei ole todettu eroja [36].

- Yli puolet nivelreumaan liittyvistä ennenaikaisista kuolemista on aiheutunut sydän- ja verisuonitaudeista [27, 28, 37]. Väestölle kehitetyt riskilaskurit aliarvioivat nivelreumapotilaiden riskiä [31, 38].
- Tämän vuosituhanen aikana Suomessa sairastuneilla nivelreumapotilailla ei suhteellisen lyhytkestoisessa seurannassa vuoteen 2008 enää todettu ylikuolleisuutta [39], ei myöskään kardiovaskulaarisairauksiin [40].

### Diagnostiikan tavoitteet

#### *Varhaisen diagnoosin keskeisyys*

- Tavoitteena on varhainen diagnoosi ja hoidon tehokas aloitus, jotta päästään aikaan remissioon.
- Antireumaattinen hoito tulee aloittaa viipymättä [41–58] <sup>A</sup>.
- Varhainen ja pysyvä remissio parantavat nivelreuman ennustetta [57, 59–69] <sup>A</sup>.
- Nivelreuman hoito aloitetaan lääkityksellä, joka mahdollistaa nopean remission 3 kuukaudessa tai viimeistään 6 kuukaudessa [70–78] <sup>A</sup>.

#### *Oireet ja löydökset*

- Nivelreuman diagnoosin edellytys on todettu nivel tulehdus. Yleensä tulehdusta on useissa nivelissä.
- Tulehtunut nivel on turvonnut sekä tyypillisesti aamujäykkä ja liikearka, mutta lepösärky ei ole sille ominaista.
- Nivelreuman oireet alkavat useimmiten pienistä ja keskisuurista nivelistä (MCP-nivelet, käsien PIP-nivelet, ranteet ja MTP-nivelet), mutta mikä tahansa nivel voi sairastua ensimmäisenä (Ks. Luosujärvi R. Tulehtunut nivel. Duodecim 2006;122:325-3; kuvat 1 ja 7).
- Nivelten tulehtuminen symmetrisesti on tyypillistä.
- Niveloireet kehittyvät yleensä melko hitaasti tulehduksen levitessä laajemmalle tai toistuessa pahenevina jaksoina. Nivelreuma voi aiheuttaa tulehdusta myös kaularangassa muttei alaselän oireita.

- Aamujäykkyys eli kankeuden tunne tu-

lehtuneissa nivelissä kestää sitä kauemmin, mitä aktiivisempi tulehdus on.

- Sekä nivelten tarkastelu että niiden tunnustelu on tärkeää. Tulehtunut nivel on turvonnut ja yleensä arka käsitellessä. Nivel tulehduksen kliininen arviointi vaatii harjaannusta.
- Jos eroosioita pääsee kehittymään, niitä ilmaantuu yleensä ensiksi metatarsaaliniveliin [79, 80] <sup>A</sup>. Tavoitteena on käynnistää hoito ennen pysyvien vaurioiden, eroosioiden, kehittymistä.
- Lasko ja CRP-pitoisuus kuvastavat kohdalaisen hyvin tulehdusaktiivisuutta, mutta eivät ole aina suurentuneet. Hyvin kroonisissa tiloissa lasko voi jäädä pysyvästi hieman suurentuneeksi [81].
- Tuoretta nivelreumaa sairastavista noin kahdella kolmesta todetaan reumatekijä- tai sitrulliiniavasta-aineita [82]. Nämä löydökset nivel tulehduspotilaalla viittaavat vahvasti nivelreumaan, mutta ne eivät ole diagnoosin edellytys.
- Reumatekijää tai sitrulliinipeptidivasta-aineita ei ole yleensä syytä tutkia, ellei ole todettu nivel tulehdusta.
- Etiologialtaan tuntematonta nivel tulehdusta tutkittaessa tehdään nivelneste-analyysi, jos nivelnesteestä on aspiroitava määrä. Nivelnesteestä tutkitaan solut ja kiteet sekä vahvasti sameasta nesteestä myös bakteerivärjäys ja -viljely. Nivelreumassa nivelneste on valkosolujen suurentuneen määrän takia yleensä jonkin verran sameaa ja sen viskositeetti on pienentynyt.
- Jos valkosoluja on yli  $2\,000 \times 10^6/l$ , nivelneste on ”tulehdusellista” ja löydös sopii nivelreumaan tai muuhun artriittiin (**TAULUKKO 1**).

#### *Diagnoosin keskeiset kriteerit*

- Nivelreuman luokitteluun on kehitetty kansainvälisiä kriteereitä, joista uusimmat on julkaissut yhdysvaltalais-eurooppalainen asiantuntijaryhmä (ACR/EULAR2010). Luokittelukriteereissä painottuvat useiden pienten nivelten tulehdukset sekä suurititerinen reumatekijä tai CCP-vasta-aineet.

**TAULUKKO 1.** Nivelnesteen solulöydöksen viitteellinen tulkinta.

Tulkinta	Solumäärä (x10 <sup>6</sup> /l)
Ei-tulehduksellinen	< 2 000
Tulehduksellinen	2 000–60 000
Vahvasti tulehduksellinen	> 60 000

Vaikka kyseessä ovat luokittelukriteerit, ne antavat tukea kliinisessä päätöksenteossa.

### Diagnostiikan porrastus

- Nivelreumaa epäiltäessä potilaasta tehdään viipymättä lähete reumasairauksiin perhe-tyneeseen moniammatilliseen työryhmään diagnoosin varmistamista ja hoidon aloitusta varten.
- Lähetteeseen on anamneesin ja nivelen tilan lisäksi syytä sisällyttävä La, CRP, RF ja CCP-va tulokset.
- Peroraalisen glukokortikoidin aloittaminen peittää oireita ja haittaa diagnostiikkaa. Ensiapuna voidaan antaa tulehduskipulääkkeitä ja nivelten glukokortikoidi-injektioita [83]. Ks. Lääkärin Käsikirja, Pistoshoidot ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)) sekä Oppiportti, Pistoshoidot ([www.oppiporatti.fi](http://www.oppiporatti.fi)).
- Jos ei epäillä nivelreumaa tai muita reumaattisia kroonisia niveltulehduksia, voidaan hoito monesti toteuttaa muualla kuin erikoissairaanhoidossa kuten kihdin, reaktiivisen artriitin ja ärtyneen nivelrikon kyseessä ollen.
- Alueelliset hoidonporrastusmenettelyt ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)) voivat osittain poiketa edellä mainitusta suosituksesta.
- Ks. **TAULUKOT 2 ja 3.**

### Kuvantamistutkimukset

- Kliinisen tutkimuksen tukena kuvantamisella voidaan osoittaa niveltulehdus ja pysyvät vauriot.

### Röntgenkuvaus (natiivikuvaus)

- Röntgentutkimukset tehdään yksiköissä, joissa kuvaustekniikkaan ja kuvien laatuun kiinnitetään erityistä huomiota [84].

- Nivelreuman ja muiden perifeeristen niveltulehdusten diagnostiikassa kuvataan kädet ja jalkaterät. Keuhkojen röntgenkuva on osa erotusdiagnoosiikkaa, ja se on syytä ottaa myös ennen immunosuppressiivisten lääkkeiden aloitusta.
- Taudin seurannassa voidaan harkitusti käyttää käsi- ja jalkateräkuvia.
  - Vaurioiden kehittyminen on yleensä nopeinta taudin parin ensimmäisen vuoden aikana [85], mutta potilaan taudin aktiivisuutta vastaten siinä on suuria yksilöllisiä eroja [86].
- Nivelreuma ei aiheuta muutoksia selkärankaan lukuun ottamatta kaularankaa, jossa voi ilmetä, erityisesti pitkään vaikeaa tautia sairastaneilla potilailla nikamasiirtymiä, joista tyypillisin on atlantoakiaalinen subluksaatio. Siirtymät ovat parhaiten todettavissa sivulta otetuissa kaularangan eteen- ja taaksetaivutuskuvissa. Vaikeisiin reumaattisiin kaularankavaurioihin (etenkin atlantoakiaalinen subluksaatio) liittyy selkäydinvamman riski pään voimakkaissa ääri liikkeissä, mikä on huomioitava yleisanestesiasa (kaularangan taivutuskuvat syytä ottaa preoperatiivisesti).

### Kaikututkimus

- Kaikututkimus on reumatologin keskeinen kliininen työväline. Kaikukuvaus osoittaa luotettavasti niveltulehdukseen viittaavan turvotuksen. Power-doppler-tutkimuksessa näkyvä nivelkalvon kiihtynyt verenkierto puhuu aktiivitulehduksen puolesta. Kaikukuvaus on tottuneissa käsissä luotettava tutkimus [87–90]<sup>B</sup>.
  - Menetelmä sopii hyvin nivelpunktioiden suunnitteluun ja ohjaukseen.

### Magneettikuvaus

- Magneettikuvaus antaa nykyisistä kuvantamistekniikoista parhaan anatomisen kuvan nivelistä ja ympäröivistä pehmytkudoksista [91–93]<sup>A</sup>.
- Varjoainetehostusta käyttämällä voidaan havaita aktiivinen synoviitti ja eroosiot näkyvät aikaisemmin kuin tavanomaisissa kuvissa.



# KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

TAULUKKO 2. Nivel tulehdusoireisen potilaan tutkimukset.

	Kliininen kuva	Tutkimukset
A	Kaikki nivel tulehdusoireiset	
	Laboratoriotutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lasko, CRP, perusverenkuva, virtsan perustutkimukset, P-uraatti miehiltä ja fertiili- iän ylittäneiltä naisilta</li> <li>Nivelnesteanalyysi aina, jos nestettä saatavissa (solut, kiteet, tarvittaessa bakteeriviljely ja gramvärjäys)</li> </ul>
	Esitiedot (tähdellä merkittyjen osalta ks. kohta D)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aamujäykkyys ja sen kesto, liikearkuus, särky, ristiselkä-särky levossa, edeltäneet vammat</li> <li>Aikaisemmat niveloireet, suvun nivel tulehdukset</li> <li>Psoriaasi (iho, kynnet), edeltänyt ripulitauti*, silmätulehdusoireet*, virtsausvaivat, märkävuoto virtsaputkesta*, seksikontaktit*</li> <li>Muut infektio-oireet (esimerkiksi nielutulehdus)*</li> <li>Valkosormisuus</li> <li>Aurinkoihottuma, oluen tai diureettien käyttö ja artriitti iso-varpaan tyvinivelessä (ks. kohta B)</li> </ul>
B	Monoartriitti (kihti, valekihti, bakteeriartriitti, reaktiivinen artriitti)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivelpunktio (solut, kiteet, bakteeriviljely ja tarvittaessa gramvärjäys), seerumin uraattipitoisuus (voi olla akuutissa kihtikohtauksessa normaali)</li> </ul>
C	Pitkittynyt/pikkunivelpainotteinen nivel tulehdus (nivelreuma?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seerumin reumatekijä ja sitrulliinipeptidivasta-aineet</li> </ul>
D	Tähdellä* merkityt esitiedot positiivisia (ks. kohta A) ja äkillinen nivel tulehdus nuorella henkilöllä (infektioartriitti, reaktiivinen nivel tulehdus?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ulosteviljely, Yersinia-, Salmonella- ja kamylobakteerivasta-aineet</li> <li>Klamydia-PCR virtsasta (tai antigeenin osoitus virtsaputkesta tai kohdunkaulakanavasta), tarvittaessa gonokokkiviljely</li> <li>Klamydiavasta-aineet (pitoisuus voi pysyä suurena pitkään aiemmin sairastetun taudin jälkeen, minkä vuoksi ensivirtsan PCR-testi on ensisijainen herkkyytensä ja spesifisyytensä takia)</li> </ul>
E	Mahdollinen puutiaisen pisto tai erythema migransiksi (EM) sopiva ihomuutos anamnestisesti (tai tilassa)	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Borrelia burgdorferi</i> -vasta-ainetutkimus Negatiivinen tulos taudin alkuvaiheessa (EM tai artralgiat) ei sulje pois Lymen borrelioosia.</li> <li>Uusintänäyte 1–2 kuukauden kuluttua suositeltava</li> <li>Artriitissa nivelnesteen borrelia-PCR voi varmentaa, mutta negatiivinen tulos ei sulje pois</li> </ul>
	Rokkoihottuma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vihurirokon taudinkuva?</li> <li>Pogostan taudin vasta-aineet, jos kutiava ihottuma loppukesällä tai syksyllä.</li> <li>Parvorokko?</li> </ul>
F	Edeltävä kuumeinen kurkkukipu (reumakuume?)  Sivuaäni sydämessä, migroiva polyartriitti, pidentynyt PQ-aika tai perikardiitin merkit (reumakuume?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Streptokokkiviljely nielusta, EKG</li> <li>AST (tutkitaan kliinisissä reumakuume-epäilyissä, negatiivinen tulos puhuu reumakuumetta vastaan)</li> <li>Sydämen kaikututkimus, thoraxröntgenkuvaus</li> </ul>
G	Aurinkoihottuma, valkosormisuus, sicca-oireet (systemiset sidekudossairaudet)	Tumavasta-aineet
H	Verenkuva poikkeava, voimakkaat yösäryt (leukemia, muu pahanlaatuinen tauti?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valkosolujen erittelylaskenta ja verihuitaleet</li> <li>Röntgenkuvaus usein tarpeen</li> </ul>

**TAULUKKO 3.** Erotusdiagnoositiikassa huomioon otettavien tautien erityispiirteitä.

Tauti	Erityispiirteet
Nivelrikko	Rasitukseen liittyvä kipu ja sitä seuraava särky Luinen paksunnos nivelessä (esim. sormen DIP- tai PIP-nivelessä) Lyhytkestoinen nivelten kankeus aamulla ja liikkeelle lähtdessä.
Spondyloartropatiat ja -artriitit	Periytymistaipumus HLA-B27-assosiaatio 60–80 %:lla Painottuu alaraajoihin Entesopatiat Yleensä oligo- tai monoartriitti Daktyliitti eli makkarasormi tai makkaravarvas (ks. artikkeli: Duodecim 2006;122:325–31 ja KUVAT 1 ja 2)
Polymyalgia rheumatica	Lihaskipu hartioiden ja lantion seudussa Joskus synoviitteja, yleensä polvissa tai ranteissa Potilas ei kykene menemään kyykyyn eikä nostamaan käsiään. Kankeus ja jäykkyyks levon tai paikallaan olon jälkeen Huomioi jättisoluarteriitin mahdollisuus.
Virusrtriitit	Alkaa yleensä akuutisti. Yleensä poly- tai oligoartriitti. Usein myös ihottuma. Usein syyskesällä tai syksyllä.
Kihti	Niveltulehdus ilmaantuu hyvin nopeasti, usein yön aikana. Useimmiten monoartriitti. Tulehduksen tunnusmerkit, arkuus, turvotus ja punoitus yleensä prominentteja. Yli puolessa tapauksista alkaa isovarpaan tyvinivelestä Metabolinen oireyhtymä ja diureettihoido altistavat Esiintyy myös iäkkäillä nivelrikkoa sairastavilla naisilla
Septinen artriitti	Yleensä myös yleisoireita, mutta ei välttämättä (esim. vanhuksent). Yleensä akuutti monoartriitti. Voi myös esiintyä oligoartriittina.
Lymen borrelioosi	Primaari-ihottuma (erythema migrans, EM) voi puuttua. Alkuvaiheessa artralgiat ja myalgiat tavallisia, myöhemmin mono- (usein polvi) tai oligoartriitti Hydrops merkittävämpi kuin kipu Daktyliitteja tai tendiniittejä voi esiintyä.
Psoriaasi	Sukuanamneesi DIP-nivelaffisio tyypillinen mutta harvinainen Tavallisimmin oligoartriitti, mutta polyartriitti ja spondyloartriitti mahdollisia Ihottuma Kynsimuutokset Daktyliitti eli makkarasormi tai makkaravarvas Ks. Käypä hoito -suositus Psoriasis (iho ja nivelet).

- Magneettitutkimusta ei yleensä tarvita taudin diagnostiikassa ja seurannassa. Selviä aiheita ovat erotusdiagnoosittiset ongelmat.
  - Kaularangan magneettikuvaus kuuluu vaikeiden kaularankamuutosten perustutkimuksiin. Subluksaatiot diagnosoidaan taivutusröntgenkuville, joissa todettujen nikamasiirtymien lisävaikutus huomioidaan arvioitaessa magneettikuvan löydöstä, josta voidaan dokumen-

toida mahdolliset hermorakenteiden ja selkäytimen puristumat.

### Nivelreuman hoito

#### *Tuoreen nivelreuman hoito*

- Nivelreuman hoito tähtää remissioon eli oireettomuuteen [94], jolloin potilaan toiminta- ja työnkyky palautuu ja säilyy [59, 95].



KUVA 1. Daktyliitti.



KUVA 2. Daktyliitti.

- Remissio tarkoittaa, ettei potilaalla ole nivel tulehdukseen liittyviä oireita tai löydöksiä. Varhainen ja pysyvä remissio oleellisesti parantavat nivelreuman ennustetta [57, 59–69]<sup>A</sup>.
- Antireumaattinen hoito tulee käynnistää viipymättä [41–58]<sup>A</sup>. Hoito on aloitettava lääkityksellä, joka mahdollistaa remission nopeasti: 3 kuukaudessa tai viimeistään 6 kuukaudessa [57, 70–78]<sup>A</sup>.
- Suositeltava aloitushoito on ns. REKO-yhdistelmä, johon kuuluvat metotreksaatti, sulfasalatsiini ja hydroksiklorokiini sekä pieniannoksinen glukokortikoidi (yleensä prednisoloni 5–7,5 mg tai vastaava) ja nivelten paikallishoito. NEO-REKO-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla lähes 90 % potilaista saavutti REKO-yhdistelmähoidolla DAS28-remission [70–78]<sup>A</sup>. Ks. DAS28-lomake osoitteesta [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi).
- Glukokortikoidi aloitetaan vähintään 6 kuukauden ajaksi, jos sille ei ole vasta-aiheita [6, 57].
- Metotreksaatti on lääkehoidon perusta. Sitä voi annostella suun kautta, mutta sen hyötyosuus on parempi ihon alle tai lihakseen annosteltaessa [96–101]<sup>A</sup>. Metotreksaatin hyötyosuus suun kautta annosteltaessa ei keskimäärin kasva annoksen kasvaessa yli 15 mg/viikko [98].
- Jos yhdistelmähoito ja metotreksaatti ovat

- vasta-aiheisia, aloituslääkkeenä voi olla leflunomidi, sulfasalatsiini tai atsatiopriini. Monoterapialla ei kuitenkaan päästä remissioon yhtä usein kuin yhdistelmähoidolla [57, 70–78]<sup>A</sup>. Kevyt ja varovainen lääkehoito viivästyttää remission saavuttamista.
- Tulehtuneet nivelet paikallishoidetaan glukokortikoidilla.
- Aktiiviseen antireumaattiseen hoitoon (maksimaalinen siedetty annos metotreksaattia lääkekombinaation osana) vastaamatonta tautia hoidetaan biologisilla lääkkeillä.
- Reumasairauksien yksikkö varmistaa, että potilas ymmärtää hoidon merkityksen ja aloittaa suunnitellun lääkityksen, lääkkeiden mahdolliset sivuvaikutukset eivät estä tehokasta lääkitystä ja että hoidon tavoite remissio saavutetaan ensimmäisten kuukausien aikana.
- On suositeltavaa, että reumasairauksien yksikkö varmistaa remission pysyvyyden kahteen vuoteen saakka, minkä jälkeen nivelreumaa tulee seurata reumasairauksiin perehtyneen lääkärin vastaanotolla vuosittain.
- Hyvän hoitotuloksen edellytyksenä on hoitavan lääkärin aktiivinen hoito-ote [57, 75, 102–108]<sup>A</sup>.
- Metotreksaattihoidon aikana ilmenevä munuaisten vajaatoiminta [109] tai intersti-



tiaalinen keuhkosairaus on aihe konsultoida hoidon jatkamisesta reumasairauksien yksikköä. Metotreksaattia tai leflunomidia ei saa käyttää raskautta suunniteltaessa eikä raskauden tai imetyksen aikana. Ks. Terveysportin Raskaus ja imetys -tietokanta ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)). Miehen ei tarvitse keskeyttää metotreksaatin käyttöä raskautta suunniteltaessa [110].

### **Kuntoutus**

- Fyysinen harjoittelu on kuntoutusmuoto, jolla on paras vaikutus toimintakykyyn.
- Kuntoutuksen tavoitteena on hoidon tavoin edistää potilaan toiminta- ja työkykyä sekä hyvinvointia. Hoito ja kuntoutus tukevat toisiaan: jos onnistunut hoito palauttaa toimintakyvyn, kuntoutustarve on vähäinen.
- WHO:n ICF-luokitus (International Classification of Functioning, Disability and Health) ([www.who.int/classifications/icf/en](http://www.who.int/classifications/icf/en)) tarjoaa viitekehyksen kuntoutustoimenpiteille, jotka voivat kohdistua sekä vajaakuntoiseen itseensä että hänen fyysiseen ja sosiaaliseen ympäristöönsä.

### **Lääkinnällinen kuntoutus**

- Liikunnan ohjaus on oleellinen osa nivelreuman hoitoa. Pääsääntöisesti voidaan soveltaa yleisiä terveystoimintasuojia [111] (ks. Käypä hoito -suositus Liikunta):
  - ainakin 2,5 tuntia aerobista liikuntaa viikoittain
  - vähintään kahdesti viikossa lihasvoimaharjoittelua.
- Dynaaminen harjoittelu (aerobinen kestävyysliikunta- tai lihasvoimaharjoittelu) lisää nivelreumapotilaiden kestävyyskuntoa ja lihasvoimaa ilman haitallisia vaikutuksia sairauden aktiivisuuteen, kipuun tai röntgenologisiin nivelvaurioihin [112] <sup>A</sup>. Liikuntaharjoittelu ilmeisesti vähentää nivelreumaan liittyvää suurentunutta kardiovaskulaarisairauksien riskiä [113] <sup>B</sup>.
- Toimintaterapia, erityisesti niveliä suojaavien työskentelytapojen opetus, parantaa potilaiden toimintakykyä [114] <sup>B</sup>. Yksilölliset tukipohjalliset saattavat helpottaa jalkaterä- ja jalkapohjakipua [115–119] <sup>C</sup>.

- Erityisesti vaikeavammaisilla voi kyseeseen tulla yksilöllinen fysioterapia tai laitostuntoutus. Alle 65-vuotiaiden vaikeavammaisten lääkinnällisen kuntoutuksen järjestäminen kuuluu tietyin edellytyksin Kelalle ([www.kela.fi/vaikeavammaisten-kuntoutuspalvelut](http://www.kela.fi/vaikeavammaisten-kuntoutuspalvelut)). Lisäksi Kela järjestää harkinnanvaraista laitostuntoutusta.
- Laitostuntoutuksesta saattaa olla hyötyä omatoimisen kuntoutumisen tueksi, lisäämään hoitomyöntyvyyttä ja ylläpitämään moniongelmaisten potilaiden toimintakykyä.
- Laitostuntoutuksen vaikuttavuudesta on vähän näyttöä. Lähin vertailukohta ovat sairaalaosastohoidon tehoa, päiväosastohoitoon tai polikliiniseen hoitoon selvittäneet tutkimukset. Jos noudatetaan moniammatillisuuden periaatteita, polikliinisellä hoidolla saavutetaan osasto-oloissa annettavaa hoitoa vastaava terveyshyöty pienemmin kustannuksin [120]. Määrätietoista nivelreuman lääkahoitoa (Reko-tutkimus) saaneilla nivelreumaan sairastuneilla ei Kelan lääkinnällisellä laitostuntoutuksella ollut positiivista vaikutusta työkykyyn [121].
- Vesivoimistelulla saattaa olla kipua lievittävä vaikutusta [122–124] <sup>C</sup>, ja sitä voidaan suositella etenkin, jos sairaus on aiheuttanut kantavien alaraajanivelten vaurioita [111].
- Lämpö- ja kylmähoidoilla ei ole osoitettua pitkäkestoista tehoa reumaoireisiin, toimintakykyyn eikä kipulääkityksen tarpeeseen [125–128] <sup>B</sup>. Laserhoito [129] <sup>C</sup> ja vedessä annettu ultraääni [130] <sup>C</sup> saattavat helpottaa käsiniveloireita. Tutkimustulokset transkutaanisen sähköisen hermostimulaation (TENS) vaikutuksesta kipuun ovat ristiriitaisia [131] <sup>B</sup>.

### **Ammatillinen kuntoutus**

- Ammatillisen kuntoutuksen tarkoituksena on mahdollistaa vajaakuntoisen osallistuminen työelämään kehittämällä hänen ammatillisia taitojaan ja työolojaan.
- Työssä jatkamisen mahdollisuudet on selvitettävä viimeistään silloin, kun sairauspäiväraha on maksettu 90 arkipäivältä. Selvitys edellyttää työterveyshuollon lausuntoa. Jos



potilas ei kuulu työterveyshuollon piiriin, voidaan kuntoutuksen edellytysten arvioimiseksi kääntyä työvoimatoimiston tai Kelan puoleen ja harkita moniammatillisen kuntoutuskokouksen järjestämistä reumatologisessa hoitotiimissä tai kuntoutustutkimusyksikössä.

- Suositus ammatilliseen kuntoutukseen edellyttää SVB-lomakkeelle laadittua kuntoutussuunnitelmaa. Vakituisesti työelämässä oleville kuntoutuksen kustantaa potilaan eläkevakuutusyhtiö, muille Kela.
- Ammatillinen kuntoutus turvaa työkykyä todennäköisimmin silloin, kun kyseessä on työkyvyttömyyden uhka tai työkyvyttömyys on ollut vasta tilapäistä [132, 133]<sup>B</sup>.

### Nivelreuman hoidon jatkuvuus

- Nivelreumaan ei ole parantavaa hoitoa. Reumalääkkeiden käyttöä jatketaan yleensä vuosia tai vuosikymmeniä, koska reuman oireet yleensä palaavat, jos lääkitys lopetetaan. Vuosia oireettoman potilaan lääkitystä voidaan kuitenkin vähentää yksilöllisesti tilannetta seuraten.
- Nivelreumapotilaista 10–15 % pääsee pitkäaikaiseen lääkkeettömään remissioon [134–140]<sup>A</sup>.
- Nivelreumapotilaan on oltava reumanhoitoon perehtyneen lääkärin seurannassa vuosittain.
- Jos tauti aktivoituu kun lääkitystä on purettu, palataan lääkitykseen, joka aikanaan antoi hyvän hoitovasteen:
  - Voidaan aloittaa metotreksaatti pistoksina tai tabletteina, vaikka sitä olisi aiemmin kokeiltu ja sen käyttö olisi lopetettu (usein riittämättömästä annostelusta johtuvan tehottomuuden tai lievien sivuvaikutusten vuoksi).
  - Jos vasta-aiheita ei ole, potilaalle rakennetaan REKO-hoito, johon kuluvat metotreksaatti, sulfasalatsiini ja hydroksiklorokiini sekä pieniannoksinen glukokortikoidi (yleensä prednisoloni 5–7,5 mg tai vastaava).
  - Leflunomidia voidaan myös käyttää.
- Metotreksaatin pohjalle rakentuvaan yhdis-

telmähoitoon vastaamatonta tai huonosti vastaavaa tautia hoidetaan biologisilla lääkkeillä.

- Pitkäänkin kestäneessä taudissa tavanmukainen yhdistelmähoito on biologisen lääkityksen veroinen potilaille, jotka eivät ole riittävästi vastanneet metotreksaatile monoterapiana [141–144]<sup>A</sup>.

### Nivelreuman hoidossa käytettäviä lääkkeitä

*Nivelreumassa käytettävät synteettiset reumalääkkeet (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)*

- Metotreksaatti on nivelreuman lääkehoidon perusta sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona muiden reumalääkkeiden, kuten sulfasalatsiinin, hydroksiklorokiinin ja glukokortikoidin, kanssa.
- Nivelreumassa käytettävät synteettiset reumalääkkeet on koottu taulukoiksi (ks. **TAULUKOT 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ja 13**). Ks. myös SRY:n kotisivut [www.reumatologinenyhdistys.fi](http://www.reumatologinenyhdistys.fi)
- Yksittäisillä potilaille saattaa olla käytössä harvinaisia reumalääkkeitä.

### Nivelreuman biologiset lääkkeet

- Jos synteettiset lääkkeet eivät yhdistelmänäkään riittävästi tehoa, potilaalle voidaan aloittaa biologinen lääke [6].
- Ennen biologisten lääkkeiden aloittamista infektiot suljetaan pois (esim. tuberkuloosi-seulonta, thorax-kuva, hammastarkastus, tapauskohtaisesti hepatiittiseulonta). Lisäksi on huolehdittava rokotussuojasta, mukaan lukien pneumokokki ([www.reumatologinenyhdistys.fi](http://www.reumatologinenyhdistys.fi)).
- Biologinen lääke on metotreksaattiin yhdistettynä tehokkaampi kuin yksin käytettynä [146]<sup>A</sup>, [6]. Yksittäiset tutkimukset viittaavat siihen, että tosilitsumabilla ja abataseptilla saattaa olla vastaavaa tehoa myös monoterapiana [6, 147].
- TNF-alfan estäjien teho säilyy paremmin metotreksaattiin yhdistettynä kuin monoterapiana.

#### TAULUKKO 4. Metotreksaattihoidossa huomioitavia seikkoja.



Annos	Aloituseros on 10–15 mg pistoksena tai suun kautta annosteltuna. Aloitusannosta seuraavalla viikolla annetaan ylläpitoannos [96]. Suositeltava ylläpitoannos alkuvaiheessa on 20–25 mg kerran viikossa. Ajan myötä ylläpitoannos on yksilöllinen haittojen ja hyödyn mukaan.
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Vatsavaivat, pahoinvointi, huimaus, hiusten lähtö, stomatiitti, aminotransferaasiarvojen suureneminen; punasolujen koon kasvu <b>Harvinaiset:</b> Interstitiaalinen keuhkoreaktio, sytopeniat
Yhteisvaikutukset	Trimetopriimi, probenesidi
Vasta-aiheet	Raskaus ja imetys Miehen ei tarvitse keskeyttää metotreksaatin käyttöä raskautta suunniteltaessa [110].
Varovaisuutta noudatettava	Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) [109], maksasairaudet, keuhkofibroosi
Hyödyllinen yhdistelmä	Hydroksiklorokiini + sulfasalatsiini, biologiset lääkkeet, syklosporiini
Muuta	Lääkehoidon perusta Hyötyosuus parhain ihon alle tai lihakseen annosteltaessa Foolihapon käyttö (5 mg/vk esim. seuraavana päivänä) parantaa hoidon siedettävyyttä ja turvallisuutta. Aminotransferaasiarvon suureneminen 3 × viitearvon yli antaa aiheen selvittää ASAT/ALAT-arvon suurenemisen mahdolliset muut syyt; jos johtuu metotreksaatista, etsitään potilaan sietämä suurin annos.

#### TAULUKKO 5. Sulfasalatsiinihoidossa (enterovalmisteet) huomioitavia seikkoja.

Annos	Aloituseros 500 mg × 2, 1–2 viikon kuluessa 1 g × 2.
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Vatsavaivat, lievät keskushermostoperäiset oireet, hoidon loputtua korjaantuva oligospermia ja siittiöiden liikkuvuuden heikkeneminen <b>Harvinaiset:</b> Vaikea yliherkkysihottuma Vakavat verenkuvamuutokset
Yhteisvaikutukset	Voi heikentää digoksiinin imeytymistä
Vasta-aiheet	Yliherkkyys sulfonamideille ja salisylaateille
Hyödyllinen yhdistelmä	Metotreksaatti + hydroksiklorokiini Kulta
Muuta	Usein osana monilääkehoitoa Raskauden ja imetyksen aikana voi käyttää Raskauden aikana suositellaan foolihapon käyttöä.

#### TAULUKKO 6. Hydroksiklorokiinihoidossa huomioitavia seikkoja.

Annos	Noin 5 mg/kg/vrk
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Vatsavaivat, lievät keskushermostoperäiset oireet, painajaiset, auringonvaloherkkyys <b>Harvinaiset:</b> Retinopatia, myopatia, kardiomyopatia
Yhteisvaikutukset	
Vasta-aiheet	Silmänpohjan makulamuutokset
Hyödyllinen yhdistelmä	Kulta (=natriumaurotiomalaatti) Metotreksaatti ja sulfasalatsiini
Muuta	Usein osana monilääkehoitoa Raskauden ja imetyksen aikana voi käyttää Hoidon alussa ja 5 vuoden käytön jälkeen on suositeltu silmälääkärin arviota [145].

## KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

**TAULUKKO 7.** Leflunomidihoidossa huomioitavia seikkoja.

Annos	20 mg × 1/vrk (maha-suolikanavaan kohdistuvien tai muiden haittojen takia voidaan ottaa 20 mg joka toinen päivä)
Haittavaikutukset	Ripuli, korjaantuva hiusten lähtö, ihottuma, pääsärky
Yhteisvaikutukset	Rifampisiini (suurentaa pitoisuutta)
Vasta-aiheet	Maksasairaus, raskaus
Muuta	Jos aminotransferaasiarvot suurentuvat 2–3-kertaisiksi, tarkka seuranta on aiheellinen. Jos arvot pysyvät suurina, on syytä lopettaa leflunomidin käyttö ja harkita elimistöstä poistamiseksi kolestyramiinia (ks. Duodecimin lääketietokanta <a href="http://www.terveysportti.fi">www.terveysportti.fi</a> ) Nuorilla naisilla raskaussuunnitelma voi viivästyä leflunomidin pitkän varoajan vuoksi.

**TAULUKKO 8.** Syklosporiinihoidossa huomioitavia seikkoja.

Annos	Alkuannos 2,5–3 mg/kg/vrk, ei yli 4 mg/kg/vrk
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Karvoituksen lisääntyminen, vapina, munuaisten huonontunut toiminta, kohonnut verenpaine, ien hypertrofia, vatsavaivat, parestesiat
Yhteisvaikutukset	<b>Pitoisuutta suurentavat:</b> Erytromysiini, doksisykliini, eräät sienilääkkeet ja kalsiuminestäjät, propafenoni, H <sub>2</sub> -salpaajat, metokloparamidi, ehkäisytabletit (p.o.), mäkikuisma <b>Pitoisuutta pienentävät:</b> Barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, metamitsoli, rifampisiini, nafsilliini, trimetopriimi (i.v.), sulfadimidiini (i.v.)
Vasta-aiheet	Syöpä ja sen esiasteet, epätasapainoinen verenpainetauti, munuaisten vajaatoiminta, immuunipuutostila, raskaus, imetys
Hyödyllinen yhdistelmä	Metotreksaatti
Muuta	Verenpaineen ja munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi tarkka seuranta on tarpeen: jos kreatiniinipitoisuus suurenee yli 30 % lähtötasosta (2–3:n alkumittauksen keskiarvo), annos on syytä puolittaa.

**TAULUKKO 9.** Kultahoidossa (geneerinen nimi natriumaurotiomalaatti) huomioitavia seikkoja.

Annos	Lihakseen, 10 mg:n koeannoksen jälkeen 50 mg viikoittain kyllästysannokseen 13 mg/kg saakka Ylläpitoannos 50 mg 1–4 viikon välein vasteen mukaan
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Ihottuma, stomatiitti, proteinuria <b>Harvinaiset:</b> Vaikeat verenkuvamuutokset Interstitiaalinen keuhkoreaktio Polyneuropatia
Yhteisvaikutukset	
Vasta-aiheet	Vaikeat verenkuvamuutokset, munuais- ja maksasairaus, raskaus (raskauden lopulla äidin indikaatioilla tarvittaessa sallittu).
Hyödyllinen yhdistelmä	Hydroksiklorokiini Metotreksaatti
Muuta	Toistuva proteinuria on yleensä merkki membranoosisesta glomerulonefriitistä, ja hoito on tällöin syytä keskeyttää.

**TAULUKKO 10.** Atsatiopriinilääkityksessä huomioitavia seikkoja.

Annos	50 mg/vrk ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen 2–2,5 mg/kg/vrk 2–3 annokseen jaettuna
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Vatsavaivat, pahoinvointi, aminotransferaasiarvojen suureneminen <b>Harvinaiset:</b> Vaikeat sytopeniat
Yhteisvaikutukset	Allopurinoli (vaarallinen yhteisvaikutus)
Vasta-aiheet	Raskaus (äidin indikaatioilla tarvittaessa sallittu) ja imetys (ellei tärkeätä äidin hoitamiseksi).
Hyödyllinen yhdistelmä	
Muuta	Aminotransferaasiarvojen selvä suureneminen vasta-aihe lääkityksen jatkamiselle; tiopuriinitransferaasigeenin määritys?

**TAULUKKO 11.** Mykofenolaattihoidossa huomioitavia seikkoja.

Annos	1–2 g vuorokaudessa jaettuna kahteen annoserään
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, infektiokerkyys, leukopenia, trombosytopenia, anemia <b>Harvinaiset:</b> maksa-arvojen nousu, munuaisten vajaatoiminta
Yhteisvaikutukset	rifampisiini, rifamysiini
Vasta-aiheet	Imetys ja raskaus
Hyödyllinen yhdistelmä	
Muuta	Ei suositella otettava eläviä rokotteita lääkityksen aikana ihosyövän riski on suurentunut

**TAULUKKO 12.** Syklofosfamidihoitossa huomioitavia seikkoja.

Annos	1,5–2,5 mg/kg/vrk 2–3 annokseen jaettuna (p.o.).
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Vatsavaivat, sytopeniat, infektiokerkyys, hedelmättömyys <b>Harvinaiset:</b> Sekundaarisyövät (suhteessa hoidon keston)
Yhteisvaikutukset	
Vasta-aiheet	Infektiokerkyys, raskaus, imetys
Hyödyllinen yhdistelmä	
Muuta	Jäämässä pois käytöstä Voi käyttää systeemimanifestaatioiden hoitoon

- Nivelreuman biologisista lääkkeitä kliinissä käytössä ovat
  - tuumorinekroositekijän estäjät (adalimumabi, etanersepti, infliksimabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli)
  - interleukiini 1:n estäjä (anakinra)
  - interleukiini 6:n estäjä (tosilitsumabi)
  - B-solujen estäjä (rituksimabi)
  - T-solujen kostimulaation estäjä (abatasepti) (**TAULUKKO 14**).
- Biologiset lääkkeet ovat tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä nivelreuman hoidossa [148]<sup>A</sup>, [6]. Niiden välillä ei ole osoitettu tehoeroja, lukuun ottamatta anakinraa, joka

**TAULUKKO 13.** Penisillamiinihoidossa huomioitavia seikkoja.

Annos	Aloitus 125 mg × 1/vrk; annosta suurennetaan 125 mg neljän viikon välein määrään 500–600 mg/vrk.
Haittavaikutukset	<b>Tavalliset:</b> Ihottuma, stomatiitti, makuhäiriö, proteinuria <b>Harvinaiset:</b> Verenkuvamuutokset, myasthenia gravis, polymyosiitti, SLE, Goodpasturen oireyhtymä, pemfigus
Yhteisvaikutukset	
Vasta-aiheet	Munuaisten vajaatoiminta, raskaus Ei suositella imetyksen aikana
Hyödyllinen yhdistelmä	Ei käytetä lääkeyhdistelmissä
Muuta	Erytyslupavalmiste Toistuva proteinuria on yleensä merkki membranoottisesta glomerulonefriitistä. Hoito on tällöin syytä keskeyttää Hankalan annostelun ja haittavaikutusten (erityisesti makuhäiriö) vuoksi jäämässä pois käytöstä

on muita heikkotehoisempi.

- Kahden biologisen lääkkeen yhtäaikainen käyttö ei ole suositeltavaa kuin poikkeustapauksissa ja erityisen harkinnan jälkeen.
- Biologisten lääkkeiden käyttö vaihtelee huomattavasti eri maissa [149]. Matalan tulotason maissa biologisten lääkkeiden kalleus estää niiden käytön [150, 151]. Biologiset lääkkeet eivät välttämättä takaa parempaa hoitotulosta kuin perinteisten lääkkeiden tehokas käyttö [152].

### Biologisten lääkkeiden infekti- ja pahanlaatuisuusriski

- Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin liittyy suurentunut infektioriski [153–155]<sup>A</sup>, joka vaihtelee lääkeaineittain. Opportunisti-infektioiden, kuten mykobakteeri- ja virusinfektioiden, (erityisesti herpesvirus) riski on suurentunut etenkin TNF-alfan estäjiä käytävillä [156]<sup>A</sup>.
- Lyhyessä kolmen vuoden seurannassa biologisiin lääkkeisiin ei liittynyt tilastollisesti merkitsevää pahanlaatuisuusriskiä [157–161]<sup>A</sup>. Pitkäaikaiskäyttöön liittyvistä riskeistä on toistaiseksi niukasti tietoa.
- Nivelreumaan liittyy hieman suurentunut lymfoomarisiki, jota TNF:n estäjien ei ole osoitettu suurentavan [162, 163].
- Biologisia lääkkeitä saavien melanoomarisiki ei ole suurentunut, mutta vähemmän

pahanlaatuisten ihosyöpien riski saattaa olla suurentunut synteettisiä reumalääkkeitä saaviin nähden [159].

### Tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) estäjät

- TNF-alfan estäjät (adalimumabi, infliksimabi, etanersepti [148]<sup>A</sup>, golimumabi [164, 165]<sup>A</sup>, sertolitsumabipegoli [166, 167]<sup>A</sup>) ovat tehokkaita nivelreuman hoidossa [148]<sup>A</sup>.
- Infliksimabin biosimilaari (CT-P13) on tehon ja turvallisuuden osalta infliksimabin kaltainen ainakin lyhytaikaisessa käytössä [168]<sup>B</sup>.
- TNF-alfan estäjien teho säilyy useimmilla potilailla pitkäaikaisessakin käytössä [169].
- Osalla potilaista voi syntyä lääkevasta-aineita, joilla voi olla merkitystä tehon menetyksessä. Lääkepitoisuuksien ja lääkevasta-aineiden määrityksestä voi olla apua, kun arvioidaan teholtaan riittämätöntä hoitoa. Rakenteeltaan muista poikkeavaa etanerseptia kohtaan ei kehity neutraloivia vasta [170, 171].
- Infliksimabin ja adalimumabin yhdistäminen metotreksaattiin tai toiseen immunosuppressiiviseen lääkkeeseen on suositeltavaa [172]. Infliksimabin pieni seerumpitoisuus hoidon alussa ennakoii myöhempää vasta-ainemuodostusta [173, 174], joten lääketaukoja ja annosteluvälin pidentämistä

TAULUKKO 14. Nivelreuman biologiset hoidot.



Geneerinen valmiste	Lääkeryhmä	Vaikutusmekanismi	Puoliintumisaika	Antoreitti	Annos	Huomioitavaa
Adalimumabi	TNF-alfan estäjä	Humaani monoklonaalinen vasta-aine	10–18 vrk	Ihon alle	40 mg kahden viikon välein	
Etanersepti	TNF-alfan estäjä	p75 reseptorin fuusioproteiini	3 vrk	Ihon alle	50 mg viikossa tai 25 mg kahdesti viikossa	
Sertolitsumabipegoli	TNF-alfan estäjä	humanisoitu Fab'-vastaainefragmentti konjugoituna polyetyleeniglykoliin	14 vrk	Ihon alle	200 mg kahden viikon välin tai 400 mg kerran kuussa	Suosittelava aloitus annos aikuisille 400 mg viikoilla 0, 2, 4
Golimumabi	TNF-alfan estäjä	Humaani monoklonaalinen vasta-aine	9–15 vrk	Ihon alle	50 mg kerran kuussa	Jos ei hoitovastetta, yli 100 kg painavalle 100 mg kerran kuussa
Infliksimabi	TNF-alfan estäjä	Kimeerinen, monoklonaalinen vasta-aine	10 vrk	Suoneen	3 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 sekä ylläpitoon 8 viikon välein	
Rituksimabi	B-solujen estäjä	CD20:n kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine	3–4 vrk	Suoneen	500–1 000 mg kahden viikon välein, uusinta vasteen mukaan 6–12 kk: n kuluttua	immunoglobuliinitasot määritettävä ennen aloitusta ja hoidon aikana seurattava
Abatasepti	T-solujen salpaaja	CTLA4:n kostimulaation monoklonaalinen estäjä, fuusioproteiini	8–25 vrk	Suoneen/ihon alle	500–1 000 mg painon mukaan kahden viikon välein 1 kk:n ajan, sitten 4 viikon välein tai 125 mg kerran viikossa ihon alle	Hoito injektiona ihon alle voidaan aloittaa kyllästysannoksella laskimoon tai ilman sitä.
Tosilitsumabi	Interleukiini 6 -reseptorin salpaaja	IL6-reseptoriin sitoutuva monoklonaalinen IgG1-vasta-aine.	8–14 vrk	Suoneen/ihon alle	8 mg/kg 4 viikon välein tai 162 mg kerran viikossa ihon alle	Vaikuttaa CRP:hen, mikä huomioitava infektiota epäiltäessä, lipidit
Anakinra	Interleukiini 1:n estäjä	Reseptoriantagonisti	7–8 tuntia	Ihon alle	100 mg päivittäin	

tä kannattanee välttää lääkevasta-aineiden kehitymisriskin vähentämiseksi. Todennäköisesti nämä havainnot pätevät myös golimumabiin ja sertolitsumabipegoliin.

- TNF-alfan estäjien antoon voi liittyä paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia, ja ne voivat lisätä infektioherkkyyttä. Hoitamaton infektio, latentti tuberkuloosi sekä manifesti sydämen vajaatoiminta ja demyelinisoivat sairaudet ovat TNF-alfan estäjähoidon vasta-aiheita [175–178].

### Interleukiini 1 -reseptorin salpaaja

- Anakinralla on nivelreuman hoidossa saavutettu keskimäärin huonompi kliininen vaste kuin TNF-alfan estäjillä [148]<sup>A</sup>.

### Interleukiini 6 -reseptorin salpaaja

- Tosilitsumabi on tehokas nivelreuman hoidossa [179–182]<sup>A</sup>, [6, 180].
- Tosilitsumabi ihon on alle annosteltuna samanveroinen kuin laskimoon annosteltuna [183, 184]<sup>B</sup>.
- Tosilitsumabi monoterapiana saattaa olla yhtä tehokas kuin yhdistettynä metotreksaattiin [147].
- Tosilitsumabi voi suurentaa lipidiarvoja.
- Tosilitsumabi pienentää tehokkaasti CRP-pitoisuutta [180] ja voi jarruttaa sen suurentumista infektioissa [185], mikä tulee huomioida infektion vaikeusastetta arvioitaessa.

### B-solujen salpaaja (rituksimabi)

- Rituksimabi on tehokas nivelreuman hoidossa [186, 187], mutta sen teho on parempi seropositiivista tautimuotoa sairastavilla [188, 189]<sup>A</sup>.
- Hoitovaste on parhaimmillaan vasta muutamien kuukausien kuluttua aloituksesta [190].
- Rituksimabihoito toteutetaan yleensä kahdena infuusiona kahden viikon välein, ja hoidon voi uusia joko ennalta suunnitellusti 6–12 kuukauden välein tai harvemmin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan [190].
- Infuusioreaktiot ovat tavallisia, minkä takia annetaan esilääkitys (esim. parasetamolia 1g, metyyliprednisolonia 125 mg ja antihis-

tamiinia) ennen infuusiota.

- Ennen rituksimabihoiton aloitusta on seurattava virushepatiitit ja HIV.
- Rituksimabihoito voi pienentää immunoglobuliinipitoisuuksia, joten niitä tulee seurata [191] ja tarvittaessa on arvioitava korvaushoidon tarve.
- Jos potilaalla on latentti tuberkuloosi ja este sen hoitoon, äskettäin sairastettu lymfooma, aikaisempi demyelinisoiva tauti tai hän on asunut tuberkuloosin endeemisellä alueella, rituksimabia voi harkita ensimmäiseksi biologiseksi lääkkeeksi [6].

### T-solujen salpaaja (abatasepti)

- Abatasepti on tehokas nivelreuman hoidossa [192]<sup>A</sup>.
- Abatasepti on ihon alle annosteltuna samanveroinen kuin laskimoon annosteltuna [193, 194]<sup>B</sup>.
- Abataseptin teho monoterapiana saattaa olla samaa luokkaa kuin metotreksaattiin yhdistettynä [147].

### Glukokortikoidit

- Glukokortikoidin anto suun kautta ( $\leq 7,5$  mg prednisolonia tai vastaavaa vuorokaudessa) ja nivelinjektioina on oleellinen osa nivelreuman lääkehoitoa [6].
- Systeeminen glukokortikoidihoito vähentää nivelreuman tulehdusoireita, ja varhaisessa nivelreumassa antireumaattihoidon yhdistettynä se lisää remissioita ja vähentää radiologisten vaurioiden etenemistä [195–201]<sup>A</sup>.
- Tulehtuneiden nivelten hoito glukokortikoidi-injektioilla rauhoittaa nopeasti nivelulehdusoireita. Pitkällä aikavälillä nivelinjektiot myös lisäävät remissioita ja estävät radiologisia vaurioita [106, 107, 202, 203]<sup>C</sup>.
- Glukokortikoidin vaikutuksen ajoitus yön modified release -tabletille lyhentää nivelreumapotilaiden kokemaa aamukankeutta tavalliseen aamulla annosteltavaan valmisteeseen verrattuna [204–207]<sup>A</sup>.
- Nivelensisäisiä injektioita pistetään yleensä ilman ultraääniohjausta [208], mutta ultraäänikuvauksen käyttö apuna lisäänee injek-





tiohoitojen tehoa [209].

- Polven niveltulehduksen hoito nivelinjeksiolla tuo todennäköisesti paremman tuloksen kuin systeeminen hoito samalla annoksella glukokortikoidia [210]. Muiden nivelten osalta ei ole tässä suhteessa edustavia tutkimuksia.
- Yläraajanivelen immobilisaatio glukokortikoidi-injektion jälkeen ei ilmeisesti paranna hoitotulosta [211], mutta lepo hyödyttää kantavien nivelten, kuten polven, injektion jälkeen [212].
- Glukokortikoidihoitoon liittyy tunnettuja haittoja (osteoporoosi, kaihi, diabetes, lisämunuaislaman vaara) sitä enemmän, mitä suurempia annoksia käytetään ja mitä pidempään hoito kestää. Glukokortikoidihoito saattaa annoksen mukaan suurentaa sydän- ja verisuonitautien riskiä [213–219] <sup>C</sup>.
- Pieniannoksisen glukokortikoidihoidon haitalliset vaikutukset luustoon [220–222] <sup>B</sup> ja vaikutukset glukoosimetaboliaan [223–226] <sup>C</sup> lienevät vähäiset.
- Glukokortikoidin käytön yhteydessä on kuitenkin aina arvioitava osteoporoosiriski ja huolehdittava riittävästä D-vitamiinin ja kalsiumin saannista (ks. Käypä hoito -suositus Osteoporoosi).

### **Tulehduskipulääkkeet ja muut kipulääkkeet**

- Tulehduskipulääkitystä tarvitaan, kunnes aktiivisen tulehduksen aiheuttama kipu ja jäykkyys helpottuvat varsinaisilla reumalääkkeillä.
- Tulehduskipulääkitystä suositellaan käytettäväksi vain tarvittaessa.
- Jos potilaalla esiintyy yöllisiä kipuja ja korostunutta aamujäykkyyttä, illalla otettava pitkävaikutteinen tulehduskipulääke on suositeltavin valmiste.
- Eri valmisteiden välillä saattaa olla yksilöllisiä eroja tehossa ja haittavaikutuksissa [227]. Erityisesti GI-sivuvaikutusten riski on otettava huomioon [228]. Riskiä voidaan pienentää protonipumpun salpaajilla [229]. Sydän- ja verisuonihaittojen riski koskee myös reumapotilaita [230].
- Tulehduskipulääkkeen kipua lievittävä teho

saattaa parantua, kun siihen yhdistetään parasetamoli, mutta samalla myös haittavaikutusten riski suurenee [231].

- Opioidien tehosta reumakivun hoidosta ei ole vankkaa näyttöä, ja niiden sivuvaikutusten riski on huomattava [232]. Opioidihoidon käyttöaiheen on oltava selkeä, ja potilaan kanssa on sovittava tarkoin hoidon tavoitteista ja toteutuksesta.
- Tulehduskipulääkkeiden ja opioidien yhdistelmän eduista ei ole vakuuttavaa näyttöä [233]. Ks. Käypä hoito -suositus Tulehduskipulääkkeet.

### **Osteoporoosin estäminen**

- Nivelreumassa tulehdus ja annoksen mukaan glukokortikoidihoito altistavat sekundaariselle osteoporoosille. Glukokortikoidit suurentavat myös suoraan luunmurtumariskiä, joten osteoporoosin ehkäiseminen on tärkeää. Ks. Käypä hoito -suositus Osteoporoosi.

### **Ateroskleroosiriskin huomioiminen hoidossa**

- Reumaattinen tulehdus vaikuttaa haitallisesti verisuonen endoteelin toimintaan ja nostaa tätä kautta sydän- ja verisuonisairauksien riskiä [234–238]
- Ateroskleroosin eston kannalta keskeistä on tehokas reumaattisen tulehduksen hillintä. Metotreksaatti ja biologisista lääkkeistä ainakin TNF-alfan estäjät vähentävät kardiovaskulaaritapahtumien vaaraa [215, 239] <sup>A</sup>.
- Hydroksiklorokiinilla on myönteinen vaikutus lipidiprofiiliin [240].
- Pieniannoksinen glukokortikoidi (esim. prednisoloni  $\leq 7,5$  mg/pv tai vastaava) on usein lääkeyhdistelmän osana, mutta lääkeyhdistelmän kesto on ateroskleroosiriskin minimoimiseksi syytä pyrkiä rajaamaan [213–219] <sup>C</sup>.
- Sydän- ja verisuonitautien vaaran arviointi kuuluu nivelreumapotilaan kokonaisarvioon, ja tavoiteltavien lipidiarvojen on oltava samat kuin muillakin suuren riskin potilailla [241]. Ks. Käypä hoito -suositus

Dyslipidemiat. Lipidi- ja verensokerimääritys on hyvä tehdä akuutin tulehdusvaiheen rauhoituttua, esimerkiksi kolmen kuukauden kuluttua.

### Ruokavalion vaikutus nivelreuman oireisiin

- Ruokavalion (kasvisruokavalio, Välimeren ruokavalio sekä elementaali- ja eliminaatiodieetit) vaikutus nivelreuman oireisiin (kipu, jäykkyys ja liikuntakyky) on epävarmaa, eikä erityisdieettejä suositella nivelreuman hoidoksi [242]. Tutkimusten potilasmäärät ovat olleet pieniä, ja niiden luotettavuutta heikentävät tutkimusasetelmiin liittyneet systemaattiset virheet.

### Reumaortopedia

- Aktiivisella nivelreuman lääkehoidolla pyritään siihen, ettei reumaleikkauksia tarvita.
- Reumakirurgiset leikkaukset ovatkin vähentyneet huomattavasti lääkehoidon tehostumisen myötä [243]. Pitkään nivelreumaa sairastaneilla on usein nivelvaurioita, joiden oireita voidaan lievittää kirurgisesti [244].
- Operatiivinen synovektomia yleensä täyhystystoimenpiteenä on aiheellinen, jos yksittäisen nivelen tulehdus ei rauhoitu aktiivisella lääkehoidolla. Sillä voidaan usein lievittää nivelen kipua ja jäykkyyttä. Tulehduksen uusiutumisen estämiseksi reumalääkityksen pitää leikkauksen jälkeen olla tehokasta. Puhdistusleikkaus ei anna pitkäkestoista hyötyä, jos nivelen rustopinta on pahasti vioittunut. Polvinivelessä operatiivisen synovektomian vaihtoehto voi olla radioisotooppihoito, mutta sitä annetaan vain harvoissa yliopistosairaaloissa.
- Konservatiiviselle hoidolle resistentin tenosynoviitin ja jännekyhmyin aiheuttama liikerajoitus voidaan hoitaa puhdistusleikkauksella. Rannekanavan alueella leikkaukseen liitetään medianushermon vapautus [245].
- Luudutusleikkauksella voidaan saada pahoin vaurioitunut nivel kivuttomaksi ja

parantaa raajan toimintakykyä. Luudutuksilla voidaan myös korjata haittaavia virheasentoja tai estää niiden pahenemista. Yleisimmin luudutuksia tehdään ranteeseen, alempaan nilkkaniveleen, isovarpaaseen ja joskus myös sormiin.

- Vaikeita reumaattisia kaularankamuutoksia voidaan hoitaa vauriotyyppin mukaisin leikkauksin. Atlantoaksiaaliossa horisontaalisessa siirtymässä (AAS) tehdään yleensä CI–II-luudutus.
- Lonkan ja polven tekonivelleikkausten tulokset ovat hyviä [245]. Olkapään tekonivelmalli valitaan potilaskohtaisesti. Kiertäjäkalvosimen puuttuessa käytetään yhä useammin ns. käänteistä proteesia, jolla liikettä on mahdollista saada hartialihaksen toiminnalla. Suurten nivelten proteesien kymmenen vuoden seuranta-ajalla kiinnipysyvyys on nivelittäin vaihdellut 85 %:sta 95 %:iin (ks. Lääkärin käsikirja, Reumakirurgia osoitteessa [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)), [246].
- Reumapotilaalla voidaan harkitusti käyttää nilkan, ranteen ja käden alueen proteeseja. Tekoniveliin uusintaleikkaukset ovat reumapotilailla usein haastavia [245].
- Haittaavat limapussit ja reumakyhmyt voivat olla aihe kirurgiselle hoidolle.
- Nivelreumapotilaiden leikkausinfektio-riskiä suurentavat potilaan muut sairaudet, kuten diabetes, verenkiertohäiriöt ja aiempien toimenpiteiden yhteydessä esiintyneet infektiot.
- Reumalääkitykseen ja erityisesti biologisiin lääkkeisiin liittyy yleisesti infektioalttiutta, mikä huomioidaan leikkauriskia arvioitaessa. Suuren infektioriskin potilailla lääkitys tautotetaan potilas- ja lääkekohtaisesti ennen leikkausta ja sen jälkeen. Lääketuon ongelmana on, että sen aikana mahdollisesti tapahtuva reumatulehduksen aktivoituminen voi huonontaa leikkaustulosta ja jopa suurentaa infektioriskiä. Lääketuotuksesta leikkausten yhteydessä on annettu monia ohjeita, mutta selvää näyttöä tautusten hyödyistä on vähän. Yleisesti voidaan linjata, ettei biologista lääkettä kannata antaa 1–2 viikon aikana ennen leikkausta

eikä leikkauksen jälkeen ennen kuin haavan primaariparaneminen näyttää hyvältä. Pienten, puhtaiden elekttiivisten toimenpiteiden yhteydessä ei biologisten lääkkeiden taukoa tarvita.

## Potilasohjaus

- Potilasohjaus vahvistaa sitoutumista lääkitykseen [247] ja parantaa ainakin lyhyellä aikavälillä nivelreumapotilaiden terveydentilaa [248–256]<sup>A</sup>.
  - Nivelreuman hoitopäätös on potilaan ja hoitavan lääkärin yhteinen, mikä edellyttää, että potilaan kanssa on punnittu hoitojen hyötyjä ja riskejä [257].
  - Reumahoitajan rooli potilasohjauksessa on keskeinen.
- Potilaan pitää ymmärtää,
  - millainen sairaus nivelreuma on ja mihin se hoitamattomana johtaa
  - miten sitä hoidetaan
  - että remissio on varsinkin tuoreessa taudissa realistinen hoitotavoite ja että tunnollisuus lääkehoidossa on siten tärkeää,
  - että lääkkeillä voi olla sivuvaikutuksia ja lääkkeitä voidaan joutua vaihtamaan mutta hoitamattomaan nivelreumaan liittyvät riskit ovat moninkertaiset lääkehoidon riskeihin verrattuna.
- Tupakointi on nivelreuman riskitekijä.
- Potilasohjaus annetaan suunnitellusti, strukturoidusti ja kattavasti. Hoitavan lääkärin ja reumahoitajan rohkaiseva asenne on tärkeä.
- Liikuntaohjauksesta huolehtii fysioterapeutti.
- Potilas lähetetään tarpeen mukaan toiminta-, jalka-, ravitsemus- tai psykoterapeutin tai sosiaaliohjaajan vastaanotolle.
- Potilaalla tulee olla nimetty yhteyshenkilö.
- Potilasohjauksessa voidaan toteuttaa motivoivan haastattelun strategiaa [258]. Ks. Oppiportti, Motivoiva keskustelu osoitteessa [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi)).
- Ks. suosituksen verkkoversiosta osoitteesta [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi): Nivelreumapotilaan hoitopolku. Hoitajan ohjaus.

## Hoidon seuranta ja porrastus

- Työryhmä suosittelee tuoreen nivelreuman hoitopolkumallia kuhunkin tuoreita nivelreumapotilaita hoitamaan yksikköön. Sen tehtävä ja tavoite on varmistaa, että
  - potilas aloittaa suunnitellun lääkityksen
  - lääkkeiden haittavaikutukset eivät estä tehokkaan lääkityksen käyttöä
  - hoidon tavoite remissio saavutetaan ensimmäisten kuukausien aikana
  - remissio säilyy.
- Nivelreumapotilaan seurantakäynnillä sairauden aktiivisuus arvioidaan käyttämällä seuraavia mittareita:
  - potilaan oma arvio: toimintakyky (HAQ-lomake), kipu (VAS), uupumus, kokonaisarvio nivelreuman aktiivisuudesta, oireiset nivelet ja kipulääkityksen käyttö
  - lääkärin arvio: turvonneet ja arat nivelet 46 nivelen (päkiänivelet mukaan luetuina) mukaan ja sen pohjalta yleisarvio sairauden aktiivisuudesta
  - laboratorioarvot: lasko, CRP
  - sairauden aktiivisuusindeksi (DAS28-lomake ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi))).
- Käsien ja jalkojen natiiviröntgenkuvauksia suositellaan diagnoosivaiheessa, kahden vuoden seurantatutkimuksessa ja sen jälkeen oirekuvan mukaan.
- Työryhmä suosittelee, että reumayksikkö varmistaa hyvän hoitotuloksen pysyvyyden kahteen vuoteen saakka ja että potilas käy sen jälkeen vuosittain reumasairauksiin perehtyneen lääkärin vastaanotolla [57, 75, 102–108]<sup>A</sup>.
- Perusterveydenhuolto tai työterveyshuolto tarkistaa lääkityksen turvakokeet.
- Lääkityksen käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ks. GRAVBASE-tietokanta osoitteesta [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi).
- Biologisia hoitoja käytettäessä infektioherkkyys on otettava huomioon, ja potilaiden rokotussuojasta on huolehdittava.
- Kiinteä yhteistyö reumatologisen keskuksen reumasairauksien yksikön ja perusterveydenhuollon välillä on välttämätön, koska nivelreuman hoito merkitsee vuosia kestävästä lääkähoidosta



## KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

- Hoidon onnistumisen kannalta on tärkeää, että perusterveydenhuollossa mahdollinen reuman aktivoituminen osataan tunnistaa,
- Potilas ohjataan takaisin reumatologille, jos aktivoitumista ei saada ”työkalupakin” välinein hallintaan (TAULUKKO 15).

### Nivelreuman hoitojen kustannusvaikuttavuus

- Nivelreuma aiheuttaa huomattavia yhteiskunnallisia kustannuksia, jotka johtuvat lisääntyneestä terveydenhuollon resurssien käytöstä (suorat kulut) ja sairastuneiden vähentyneestä tuotantopanoksesta (epäsuorat kulut).
- Alkaneen nivelreuman varhainen hoitotulos ennustaa voimakkaasti suoria ja epäsuoria kustannuksia [259, 260]. Varhainen remissio turvaa työkyvyn [59].
- Nivelreuman hyvä hoitotulos, parhaimmillaan remissio, tuottaa huomattavia säästöjä ja lisäksi parantaa potilaiden elämänlaatua.
- Jos nivelreuma jatkuu aktiivisena, potilasta uhkaavat nivelten vaurioituminen, toimintakyvyn huononeminen ja työkyvyn menetys. Tuotantopanoskustannukset ovat vanhastaan muodostaneet valtaosan kokonaiskustannuksista [261].
- Jos tavanmukainen antireumaattinen lääkitys on tehoton, kalliskin lääkehoito on kustannustehokasta, jos sen turvin estetään potilaan invalidisoituminen ja eläköityminen.
- Myöhempikin hoidon tehostus vähentää työkyvyttömyyskustannuksia, jos potilaan toimintakyky voidaan sen avulla palauttaa työn vaatimuksiin vastaavaksi [262].
- Nivelreumapotilaiden voinnin on useissa

TAULUKKO 15. Perusterveydenhuollon lääkärin työkalupakki.

#### Perusterveydenhuollon lääkärin työkalupakki:

##### Nivelreuman aktivoituessa:

- yksittäisten tulehtuneiden nivelten glukokortikoidi-injektiot
- synteettisten reumalääkkeiden annosten suurentaminen tehokkaalle tasolle
- pieniannoksinen (5–7,5 mg/vrk) systeeminen glukokortikoidihoito määräaikaaisesti
- sen seuranta, että tulehdus saadaan näillä toiminlailla hallintaan
- konsultaatio, jos edellä mainitut toimet eivät korjaa potilaan tilannetta

##### Oireitten lisääntyessä ilman merkkejä nivelreuman aktivoitumisesta:

- kipuoireiden taustatekijöiden selvittäminen ja niihin puuttuminen
- kipulääkityksen optimointi
- fysioterapia ja muu lääkkeetön hoito
- apuvälineet

tutkimuksissa todettu parantuneen parin viimeisen vuosikymmenen aikana. Vuosituhannen jälkeen sairastuneilla työkyvyttömyyden riski on pienentynyt aikaisemmasta [263].

- Eri lääkkeiden ja lääkeyhdistelmien kustannusvaikuttavuudesta on runsaasti tutkimuksia, mutta niissä on yleensä verrattu metotreksaattia monoterapiana muihin hoitoihin tai niiden lähtökohtana on ollut riittämätön hoitotulos metotreksaattilla eivätkä ne ole relevantteja suomalaisen hoitokäytännön kannalta. Eri biologisten lääkkeiden vertailut ovat perustuneet lyhytkestoisissa lääketutkimuksissa saatuihin tuloksiin, eivätkä ne huomioi lääkkeiden kohdentumista eri käyttäjäryhmille.

**SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN JA SUOMEN REUMATOLOGISEN YHDISTYKSEN ASETTAMA TYÖRYHMÄ**

**Puheenjohtaja:**

**KARI PUOLAKKA, LT, dosentti, sisätautien ja reumasairauksien erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
Eksote, Lappeenranta

**Jäsenet:**

**MARKKU HAKALA, LKT, dosentti, sisätautien ja reumasairauksien erikoislääkäri**  
Tampere

**MARKKU KAUPPI, LT, professori, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Päijät-Hämeen keskussairaala ja Tampereen yliopisto

**EERO MERVAALA, LT, professori**  
Helsingin yliopiston lääketieteellinen tiedekunta, farmakologian osasto, Käypä hoito -toimittaja

**LAURA PIRILÄ, LT, dosentti, sisätautien, reumasairauksien ja geriatrian erikoislääkäri**  
TYKS, Medisiininen toimialue, reumatologia

**TUULIKKI SOKKA-ISLER, LT, professori, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
Keski-Suomen keskussairaala ja Itä-Suomen yliopisto

**KLAUS SUNI, LL, yleislääketieteen erikoislääkäri, terveyskeskuslääkäri**  
Jyväskylän yhteistoiminta-alueen terveyskeskus

**Asiantuntija:**

**RAINE TIIHONEN, LT, ortopedian ja traumatologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
Päijät-Hämeen keskussairaala



## KIRJALLISUUTTA

1. Deane KD. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:419 **2.** Nielsen SF ym. *BMJ* 2012;345:e5244 **3.** Hazes JM ym. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:381-90 **4.** Wevers-de Boer KV ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1436-44 **5.** Rantalaiho ym. *Suom Lääkäril* 2013; 44: 2833-38 **6.** Smolen JS ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509 **7.** Aletaha D ym. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81 **8.** Rossini M ym. *Rheumatol Int* 2014;34:659-64 **9.** Humphreys JH ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1315-20 **10.** England M ym. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1563-9 **11.** Puolakka K ym. *Scand J Rheumatol* 2010;39:436-8 **12.** Aho K ym. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-34 **13.** Pedersen JK ym. *Open Rheumatol J* 2011;5:91-7 **14.** Neovius M ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:624-9 **15.** Biver E ym. *Joint Bone Spine* 2009;76:497-500 **16.** Widdifield J ym. *Can J Public Health* 2013;104:e450-5 **17.** Gabriel SE ym. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229 **18.** Cross M ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1316-22 **19.** Wallenius M ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:332-6 **20.** Kurkó J ym. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:170-9 **21.** Aho K ym. *J Rheumatol* 1986;13:899-902 **22.** Silman AJ ym. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-7 **23.** Hensvold AH ym. *Ann Rheum Dis* 2015;74:375-80 **24.** Klarekog L ym. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46 **25.** Padyukov L ym. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085-92 **26.** Huizinga TW ym. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8 **27.** Myllykangas-Luosujärvi R. Mortality and causes of death in rheumatoid arthritis in Finland in 1989. Väitöskirja. *Acta Universitatis Tamperensis. Ser A vol 461, 1995* **28.** Sihvonen S ym. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-7 **29.** Dadoun S ym. *Joint Bone Spine* 2013;80:29-33 **30.** Ogdie A ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:149-53 **31.** Kuller LH ym. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:497-507 **32.** Listing J ym. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415-21 **33.** Wasko MC ym. *Arthritis Rheum* 2013;65:334-42 **34.** van Tuyl LH ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:807-12 **35.** Nakajima A ym. *Mod Rheumatol* 2013;23:945-52 **36.** Simard JF ym. *Arthritis Rheum* 2012;64:3502-10 **37.** Humphreys JH ym. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1296-301 **38.** Masuda H ym. *J Cardiol* 2014;64:366-70 **39.** Puolakka K ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2057-8 **40.** Kerola AM ym. *Clin Exp Rheumatol* 2015, painossa. **41.** Munro R ym. *Ann Rheum Dis* 1998;57:88-93 **42.** Buckland-Wright JC ym. *J Rheumatol* 1993;20:243-7 **43.** van der Heide A ym. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707 **44.** Tsakanas E ym. *J Rheumatol* 2000;27:623-9 **45.** Egsmose C ym. *J Rheumatol* 1995;22:2208-13 **46.** Lard LR ym. *Am J Med* 2001;111:446-51 **47.** van der Linden MP ym. *Arthritis Rheum* 2010;62:3537-46 **48.** Nell VP ym. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-14 **49.** Houssien DA ym. *Scand J Rheumatol* 1998;27:300-2 **50.** Gremese E ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:858-62 **51.** Feldman DE ym. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:452-9 **52.** Luukkainen R ym. *Scand J Rheumatol* 1977;6:123-7 **53.** Wolfe F ym. *J Rheumatol* 1991;18:1290-7 **54.** Jansen LM ym. *Ann Rheum Dis* 2000;59:223-6 **55.** Benbouazza K ym. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:266 **56.** Harrison BJ ym. *Br J Rheumatol* 1996;35:1096-100 **57.** Möttönen T ym. *Lancet* 1999;353:1568-73 **58.** Anderson JJ ym. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9 **59.** Puolakka K ym. *Arthritis Rheum* 2005;52:36-41 **60.** Puolakka K ym. *Ann Rheum Dis* 2005;64:130-3 **61.** Mäkinen H ym. *J Rheumatol* 2007;34:316-21 **62.** Tiippana-Kinnunen T ym. *Scand J Rheumatol* 2011;40:263-8 **63.** Svensson B ym. *BMJ Open* 2013;3:e003554 **64.** Schipper LG ym. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R97 **65.** Aletaha D ym. *Arthritis Rheum* 2009;60:1242-9 **66.** Verstappen SM ym. *Ann Rheum Dis* 2005;64:38-43 **67.** Scirè CA ym. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:945-52 **68.** Scirè CA ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1677-82 **69.** van Nies JA ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:e25 **70.** Leirisalo-Repo M ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:851-7 **71.** de Jong PH ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:72-8 **72.** Wevers-de Boer K ym. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472-7 **73.** Boers M ym. *Lancet* 1997;350:309-18 **74.** Harris JA ym. *J Rheumatol* 2013;40:1823-30 **75.** Rantalaiho V ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:788-90 **76.** van Volkenhoven RF ym. *Lancet* 2009;374:459-66 **77.** Moreland LW ym. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824-35 **78.** Kellner H ym. *Clin Rheumatol* 2010;29:913-20 **79.** Paimela L. *Arthritis Rheum* 1992;35:255-8 **80.** Möttönen TT ym. *Ann Rheum Dis* 1988;47:183-9 **81.** Sokka T ym. *J Rheumatol* 2009;36:1387-90 **82.** Möttönen T ym. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9 **83.** Luosujärvi Riitta. *SLL* 2015;70:1165-1170 **84.**

Laasonen L. *Suom Lääkäril* 1992;47:487 **85.** van der Heijde DM. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8 **86.** Graudal NA ym. *Arthritis Rheum* 1998;41:1470-80 **87.** Alasaarela E ym. *Br J Rheumatol* 1997;36:996-1000 **88.** Szekularek M ym. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-12 **89.** Soini I ym. *Acta Radiol* 2003;44:72-8 **90.** Scheel AK ym. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-9 **91.** McQueen FM ym. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-6 **92.** Smith HJ. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 3:45-7 **93.** Laiho K ym. *Ann Rheum Dis* 2003;62:254-6 **94.** Sokka T. *Suom Lääkäril* 2011;18:1472-3 **95.** Rantalaiho V ym. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S27-31 **96.** Bykerk VP ym. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82 **97.** Pavy S ym. *Joint Bone Spine* 2006;73:388-95 **98.** Bingham SJ ym. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1009-10 **99.** Braun J ym. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81 **100.** Hoekstra M ym. *J Rheumatol* 2004;31:645-8 **101.** Schiff MH ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549-51 **102.** Ward MM. *J Rheumatol* 1997;24:35-42 **103.** Ward MM ym. *Arch Intern Med* 1993;153:2229-37 **104.** Grigor C ym. *Lancet* 2004;364:263-9 **105.** Hetland ML ym. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-9 **106.** Hetland ML ym. *Ann Rheum Dis* 2012;71:851-6 **107.** Hetland ML ym. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-22 **108.** Hørslev-Petersen K ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:654-61 **109.** The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:218-23 **110.** Malm H. *Suom Lääkäril* 2009;11:1036-7 **111.** Vliet Vlieland TP ym. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:259-64 **112.** Hurkmans E ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006853 **113.** Stavropoulos-Kalinoglou A ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1819-25 **114.** Steultjens EM ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003114 **115.** Hawke F ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006801 **116.** Chalmers AC ym. *J Rheumatol* 2000;27:1643-7 **117.** Conrad KJ ym. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1-7 **118.** Woodburn J ym. *J Rheumatol* 2002;29:1377-83 **119.** Cho NS ym. *Clin Rehabil* 2009;23:512-21 **120.** van den Hout WB ym. *Ann Rheum Dis* 2003;62:308-15 **121.** Puolakka K ym. *Scand J Rheumatol* 2007;36:270-7 **122.** Hall J ym. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:873-83 **123.** Bilberg A ym. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:502-8 **124.** Hall J ym. *Arthritis Care Res* 1996;9:206-15 **125.** Welch V ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002826 **126.** Dellhag B ym. *Arthritis Care Res* 1992;5:87-92 **127.** Rembe EC. *Phys Ther* 1970;50:19-23 **128.** Hirvonen HE ym. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:295-301 **129.** Brosseau L ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002049 **130.** Casimiro L ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003787 **131.** Brosseau L ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004377 **132.** Allaire SH ym. *Arthritis Rheum* 2003;48:3212-8 **133.** de Buck PD ym. *Arthritis Rheum* 2005;53:682-90 **134.** Tiippana-Kinnunen T ym. *Scand J Rheumatol* 2010;39:12-8 **135.** Goekoop-Ruiterman YP ym. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90 **136.** Klarenbeek NB ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:315-9 **137.** van der Woude D ym. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1120-8 **138.** van Dongen H ym. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32 **139.** van Aken J ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:396-400 **140.** van den Broek M ym. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:266-72 **141.** O'Dell JR ym. *N Engl J Med* 2013;369:307-18 **142.** Scott DL ym. *BMJ* 2015;350:h1046 **143.** Bae SC ym. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:13 **144.** Machado DA ym. *J Clin Rheumatol* 2014;20:25-33 **145.** Marmor MF ym. *Ophthalmology* 2011;118:415-22 **146.** Nam JL ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:516-28 **147.** Gabay C ym. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13950 **148.** Singh JA ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007848 **149.** Sokka T ym. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1666-72 **150.** Putrik P ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:198-206 **151.** Putrik P ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2010-21 **152.** Sokka T ym. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:409-14 **153.** Singh JA ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008794 **154.** Thompson AE ym. *Arthritis Rheum* 2011;63:1479-85 **155.** Salliot C ym. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32 **156.** Kourbeti IS ym. *Clin Infect Dis* 2014;58:1649-57 **157.** Lopez-Olivo MA ym. *JAMA* 2012;308:898-908 **158.** Moulis G ym. *PLoS One* 2012;7:e48991 **159.** Le Blay P ym. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:756-64 **160.** LE Blay P ym. *J Rheumatol* 2012;39:712-5 **161.** Wong AK ym. *Clin Rheumatol* 2012;31:631-6 **162.** Kauppi M ym. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-4 **163.** Isomäki HA ym. *J Chronic*

Dis 1978;31:691-6 **164**. Singh JA ym. *J Rheumatol* 2010;37:1096-104 **165**. McCluggage LK ym. *Ann Pharmacother* 2010;44:135-44 **166**. Ruiz Garcia V ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007649 **167**. Launois R ym. *J Rheumatol* 2011;38:835-45 **168**. Yoo DH ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20 **169**. Smolen JS ym. *Lancet* 2007;370:1861-74 **170**. Isomäki P. *Suom Lääkär* 2001;34:2013 **171**. Garcés S ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1138-43 **172**. Garcés S ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1947-55 **173**. Bendtzen K ym. *Arthritis Rheum* 2006;54:3782-9 **174**. Doucroux E ym. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105 **175**. Keane J ym. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104 **176**. Mikuls TR ym. *Drug Saf* 2003;26:23-32 **177**. Alldred A. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1137-48 **178**. Kontinen Y ym. *Suom Lääkär* 2004;43:4129-36 **179**. Schoels MM ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:583-9 **180**. Navarro-Millán I ym. *Clin Ther* 2012;34:788-802. e3 **181**. Singh JA ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008331 **182**. Campbell L ym. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:552-62 **183**. Burmester GR ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:69-74 **184**. Ogata A ym. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:344-54 **185**. Bari SF ym. *BMJ Case Rep* 2013;2013 **186**. Edwards JC ym. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81 **187**. Cohen SB ym. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806 **188**. Isaacs JD ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:329-36 **189**. Chatzidionysiou K ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575-80 **190**. Scher JU. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012;70:200-3 **191**. van Vollenhoven RF ym. *J Rheumatol* 2010;37:558-67 **192**. Maxwell L ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007277 **193**. Kaine J ym. *Ann Rheum Dis* 2012;71:38-44 **194**. Genovese MC ym. *Arthritis Rheum* 2011;63:2854-64 **195**. Gaujoux-Viala C ym. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510-5 **196**. Gorter SL ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4 **197**. Bijlsma JW. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 4:iv9-13 **198**. Graudal N ym. *Arthritis Rheum* 2010;62:2852-63 **199**. Choy EH ym. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656-63 **200**. Hafström I ym. *Ann Rheum Dis* 2009;68:508-13 **201**. Wassenberg S ym. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S68-72 **202**. Hettland ML ym. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S44-9 **203**. Haugeberg G ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:184-7 **204**. Buttgerit F ym. *Lancet* 2008;371:205-14 **205**. Buttgerit F ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1275-80 **206**. Buttgerit F ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:204-10 **207**. Cutolo M ym. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:498-505 **208**. Lopes RV ym. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1792-4 **209**. Sibbitt WL Jr ym. *J Rheumatol* 2009;36:1892-902 **210**. Konai MS ym. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:214-21 **211**. Weitoft T ym. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:735-7 **212**. Wallen M ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002824 **213**. Aviña-Zubieta JA ym. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:68-75 **214**.

Mazzantini M ym. *J Rheumatol* 2010;37:2232-6 **215**. Roubille C ym. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9 **216**. Ajeganova S ym. *BMJ Open* 2014;4:e004259 **217**. del Rincón I ym. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:264-72 **218**. Santiago T ym. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318:41-9 **219**. Boers M. *Ann Rheum Dis* 2015;74:e33 **220**. Engvall IL ym. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R128 **221**. Engvall IL ym. *Scand J Rheumatol* 2011;40:161-8 **222**. Ghazi M ym. *Osteoporos Int* 2012;23:581-7 **223**. Hoes JN ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1887-94 **224**. Toms TE ym. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R145 **225**. den Uyl D ym. *Arthritis Rheum* 2012;64:639-46 **226**. Penesová A ym. *Physiol Res* 2013;62:75-83 **227**. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration ym. *Lancet* 2013;382:769-79 **228**. Radner H ym. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:74-80 **229**. Brooks J ym. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:206-22 **230**. Marks JL ym. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:81-4 **231**. Doherty M ym. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534-41 **232**. Whittle SL ym. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:40-6 **233**. Ramiro S ym. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:47-55 **234**. Solomon DH ym. *Circulation* 2003;107:1303-7 **235**. Chung CP ym. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53 **236**. Bergholm R ym. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1637-41 **237**. Park YB ym. *J Rheumatol* 1999;26:1701-4 **238**. Aviña-Zubieta JA ym. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7 **239**. Ljung L ym. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R127 **240**. Tam LS ym. *J Rheumatol* 2000;27:2142-5 **241**. Koivuniemi R ja Leirisalo-Repo M. *S Lääkäril* 2015; 70:711-5 **242**. Hagen KB ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006400 **243**. Jämsen E ym. *Acta Orthop* 2013;84:331-7 **244**. Matti U.K. Lehto. Reumaortopedian valtakunnallinen toteuttaminen. Selvitysmiehen raportti.67s. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2012.3. **245**. Simmen BR ym. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:266-73 **246**. Ikkävalko M. **247**. Hill J ym. *Ann Rheum Dis* 2001;60:869-75 **248**. Riemsma RP ym. *Arthritis Rheum* 2004;51:1045-59 **249**. Grønning K ym. *J Clin Nurs* 2014;23:1005-17 **250**. Arvidsson S ym. *J Adv Nurs* 2013;69:1500-14 **251**. John H ym. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:81-90 **252**. Grønning K ym. *Patient Educ Couns* 2012;88:113-20 **253**. Mathieux R ym. *Ann Rheum Dis* 2009;68:400-3 **254**. Giraudet-Le Quintrec JS ym. *J Rheumatol* 2007;34:1684-91 **255**. Kirwan JR ym. *Musculoskeletal Care* 2005;3:1-16 **256**. Hammond A ym. *Clin Rehabil* 2004;18:520-8 **257**. Smolen JS ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7 **258**. Lahti J ym. *Duodecim* 2013;129:2063-9 **259**. Puolakka K ym. *Scand J Rheumatol* 2009;38:96-103 **260**. Hallert E ym. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1259-67 **261**. Kobelt G ym. *Arthritis Rheum* 1999;42:347-56 **262**. Augustsson J ym. *Ann Rheum Dis* 2010;69:126-31 **263**. Rantala-Ilaiho VM ym. *Ann Rheum Dis* 2013;72:672-7

